



TITLE:

前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第3報) 病理組織学的所見による内 分泌療法施行例の予後

AUTHOR(S):

熊本, 悦明; 塚本, 泰司; 梅原, 次男; 原田, 昌興; 島崎,
淳; 布施, 秀樹; 大島, 博幸; ... 斉藤, 泰; 金武, 洋; 田宮,
高宏

CITATION:

熊本, 悦明 ...[et al]. 前立腺癌内分泌療法の臨床的検討(第3報) 病理組織
学的所見による内分泌療法施行例の予後. 泌尿器科紀要 1990, 36(3):
295-305

ISSUE DATE:

1990-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116858>

RIGHT:

前立腺癌内分泌療法の臨床的検討 (第3報)

病理組織学的所見による内分泌療法施行例の予後

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

熊本 悦明, 塚本 泰司, 梅原 次男

神奈川県立衛生短期大学病理学教室 (主任: 原田昌興教授)

原 田 昌 興

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島崎 淳, 布施 秀樹

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

大島 博幸, 竹内 弘幸

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉田 修, 岡田謙一郎

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)

斉藤 泰, 金武 洋

砂川市立病院泌尿器科 (部長: 田宮高宏)

田 宮 高 宏

CLINICAL STUDIES ON ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA (3): HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF PRSTATIC CARCINOMA AND ITS PROGNOSIS

Yoshiaki Kumamoto, Taiji Tsukamoto and Tsugio Umehara

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Masaoki Harada

From the Department of Pathology, Kanagawa Prefectural College of Medical Technology

Jun Shimazaki and Hideki Fuse

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Hiroiyuki Oshima and Hiroyuki Takeuchi

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Osamu Yoshida and Ken-ichiro Okada

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Yasushi Saito and Hiroshi Kanetake

From the Department of Urology, School of Medicine, Nagasaki University

Takahiro Tamiya

From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital

We investigated how histopathological features, such as structural atypism (SAT), nuclear anaplasia (NAN) and Gleason's pattern, influence the prognosis of patients receiving endocrine therapy.

Patients with SAT 3 or NAN 3 clearly had a lower survival rate and a shorter survival period

than those with other grades of SAT or NAN and this tendency was more prominent in the high stage than low stage. Patients with a higher grade of SAT or NAN had a poorer prognosis as well, when only cancer-related death was considered in the calculation of survival and survival period. The results described above suggest that the grade of SAT and NAN is one of most influential factors for prognosis.

In the analysis for the prognosis of patients according to grade of <SAT+NAN>, there were differences in prognosis among <SAT+NAN> 2~4, 5 and 6. This indicated that the combined grading system would provide more information to the prediction of prognosis.

Patients with Gleason's primary (or secondary) pattern 1 and 2, or 3 and 4 had a better survival than those with pattern 5 in the analysis when only cancer-related death was considered. This was coincident with the result that the survival rate for each Gleason's sum 2~3, 4~5, 6, 7~8 and 9~10 was different. Consequently, Gleason's pattern influenced the rate of cancer-related deaths, and this pattern may be another important factor for predicting the prognosis.

(Acta Urol. Jpn. 36: 295-305, 1990)

Key words: Prostatic carcinoma, Histopathological findings, Endocrine therapy, Prognosis

緒 言

著者らは、本シリーズにおいて内分泌療法施行例の予後および予後因子に関する分析結果を報告した。本論文においては、病理組織学的所見の内分泌療法施行例における予後因子としての意義を検討したので、その結果を報告する。

対象および方法

対象は、前報と同様に治療開始6カ月間(初期治療)の治療法が内分泌療法主体であった未治療前立腺癌497例である。

病理学的所見の判定法はまだ国際的に一定の基準はないので、今回は本邦で一般化しつつある組織構築の異型すなわち structural atypism (SAT), 核の異型すなわち nuclear anaplasia (NAN)¹⁾と米国で多用されている Gleason's primary pattern, secondary pattern, Gleason's sum²⁾について検討した。また、一般臨床で用いられている分化度などについても検討を行った。SAT, NAN, Gleason's pattern の判定はすべて著者の1人である原田が、症例の臨床経過を知らされることなく独立して行った。

病理学的所見の評価のうち、SAT は主として分化度を反映すると考えられ、したがって以下に述べる SAT 1, 2, 3 は前立腺癌取り扱い規則に示されている高分化、中分化、低分化型にそれぞれほぼ相当する。SAT は腺管形成傾向の程度、全体の小葉構造の乱れを中心に3段階、SAT 1, 2, 3 に分類した³⁾。SAT 1 は大、小の腺管が比較的均一に配列し、腺管形成が良好な場合、SAT 2 は微小腺管など腺管形成が不良の場合や、樽状腺管構造、あるいは腺管内腺管形成、融合腺管構造などが認められる場合、SAT 3

は腺管形成傾向が不良で、充実性あるいは索状の増殖を認める場合と定義した。前立腺癌では同一症例においても均一な組織像を示さないことがあるが、SAT 1~3までの組織像が混在している場合には優勢な組織像により判定した。

NAN に関しては、核の大小不同、核分裂像、濃染性、核小体の顕在化などを中心に3段階、NAN 1, 2, 3 に分類した¹⁾。NAN 1 は核の大小不同が軽度で、比較的均一な size を示し、核分裂像は乏しく、核小体は顕在化していても小型のものが主体で、核の濃染性も軽度である場合、NAN 3 はこれらが著しい場合、NAN 2 は NAN 1 と 3 の中間程度の異型性を示す場合と定義した。

分化度に関しては研究各施設での判定を用いた。

生存率の算出は、これまで示してきたように治療開始日を起点とし最終観察日までとする life table method による方法を用いて行った。10年目までの各観察年度毎の生存率の差の検定には Z-検定を、また全経過を通じた生存率曲線の差、すなわち生存期間の差の検討には generalized Wilcoxon 検定を用いた。さらに上述の病理組織学的所見と癌死との関係を明らかにするため、癌死のみを死亡例とする割合を算出しこれを“補正生存率”とし検討の参考とした(この場合死因が不明であった症例は検討対象から除外した)。

結 果

初期治療として内分泌療法を施行した症例において、SAT, NAN, Gleason's pattern により生存率、生存期間を比較し、それぞれの grade が予後におよぼす影響を検討した。

(1) Structural atypism (SAT) と予後

SAT の病理組織学的判定が可能であった400例全

体における SAT の grade 別の10年生存率を Fig. 1 上段に示した。生存率, 生存期間はともに SAT 3 が明らかに SAT 1 あるいは2より低下あるいは短縮していたが, SAT 1 と2との差は明らかではなかった。このことから SAT 3 は SAT 1 あるいは SAT 2 より明らかに予後が不良であることが示された。

一方, “補正生存率”, “補正生存期間” の検討においても (Fig. 1 下段), 同様の傾向が示され SAT の grade は病死の割合に直接関係していた。

通常の生存率, 生存期間の病理組織学的所見による差をさらに stage 毎に検討した。

Stage A では (Fig. 2) SAT 3 が1例のみであったため SAT 1 と2との比較のみを試みた。SAT 1 と2とでは, 各期間における生存率および生存期間の差は認められなかった。Stage B においても同様の傾向が認められ (Fig. 2), SAT の grade の差による生存率の差あるいは生存期間の差は認められなかった。Stage C, stage D (Fig. 3) においては, SAT 1 は症例が少ないこともあって, SAT 2, 3 との生存率の差および生存期間の差は明らかではなかった。しかし, SAT 2 と3とでは全期間を通じて SAT 2 の生存率が SAT 3 を上まわり, さらに SAT 2 の生存期間は SAT 3 のそれより明らかに延長していた。

各 stage 間の比較では, stage B における SAT 1, 2, 3 の生存率は stage C, D のいずれの grade よりも高かったが, stage C における SAT 3 の生存率は stage D の SAT 2 のそれよりも低かった。

以上の結果は, SAT 3 が SAT 2 より予後不良であり, 特に stage C, D の high stage においてこれが顕著であることを示していた。したがってこれらの high stage では SAT の grade が予後規制因子であることを示していると考えられた。

(2) Nuclear anaplasia (NAN) と予後

NAN の病理組織学的判定ができた400例の grade 別の生存率を Fig. 4 上段に示した。NAN に関する所見は SAT 1, 2, 3 の間の傾向と全く同様であった。しかし, NAN 1 と3および NAN 2 と3との生存率, 生存期間の差は SAT よりやや拡大する傾向が認められた。NAN 3 も SAT の場合同様 NAN 1 あるいは2より明らかに予後不良であることが示された。

一方, “補正生存率”, “補正生存期間” の検討においては (Fig. 4 下段), NAN 1 と2との間では補正生存期間の明らかな差の傾向がみとめられ, また NAN 1 と3あるいは NAN 2 と3との差もさらに拡大していた。

以上の通常の生存率, 生存期間の結果をさらに

stage 毎に検討してみた。

Stage A (Fig. 5) では NAN の grade (NAN 1 および NAN 2) による差は認められなかった。

Stage B (Fig. 5) においても, NAN の grade の差による各期間毎の生存率の差, 生存期間の差は認められなかった。

Stage C (Fig. 6) でも NAN 1 と2あるいは3との間では stage A, B 同様生存率の差, 生存期間の明らかな差はなかった。しかし NAN 2 は全経過を通じて NAN 3 より生存率が高いあるいは生存期間が延長している傾向が認められた。

Stage D (Fig. 6) では NAN 1 と2との生存率, 生存期間の差は乏しかったが, NAN 1 あるいは NAN 2 と3との間では NAN 3 の生存率, 生存期間がそれぞれの低下あるいは短縮している明らかな傾向があった。

また, stage 間の生存率の比較においても, stage C の NAN 3 の生存率は stage D の NAN 2 よりむしろ不良であるという, SAT の検討において認められたと同様な傾向があった。

以上の結果から, NAN の grade による各期間毎の生存率の差, 全期間を通じての生存期間の差の検討では, 400例全例では SAT と同様の傾向が認められ NAN 3 が, 1, 2より予後不良であり, 特に stage C, D の high stage では NAN grade により予後が異なると思われた。さらに, 病死の割合は NAN の grade により明らかに差があった。

(3) 〈SAT+NAN〉 grade と生存率

既述したように, SAT は前立腺癌における組織構築の異型度を, NAN は核の異型度を主体に判定している。したがって, SAT と NAN の grade を加算することにより前立腺癌全体の悪性度が表現されると考えられる。そこで次にこれらの grade (2, 3, 4, 5, 6) と予後との関係を検討した (Fig. 7)。各群の生存率は, 少なくとも治療後5年目までは, grade の上昇に伴い低下する傾向があり, これらの grade の中では生存曲線より, grade 2 と grade 3, 4, grade 5, 6 の3群に大別できる傾向があった。すなわち SAT, NAN とも grade 1 であった群, SAT, NAN のどちらかあるいは両方が grade 2 であった群 (SAT 1 かつ NAN 3, SAT 3 かつ NAN 1 という症例はなかった), SAT, NAN のどちらかあるいは両方が grade 3 であった群の3群である。5年目以降に関しては grade 6 以外, 生存率の差がそれ以前と比較すると異なる傾向があった。grade 6 は, これらと比較すると5年目以降も生存率が低かった。

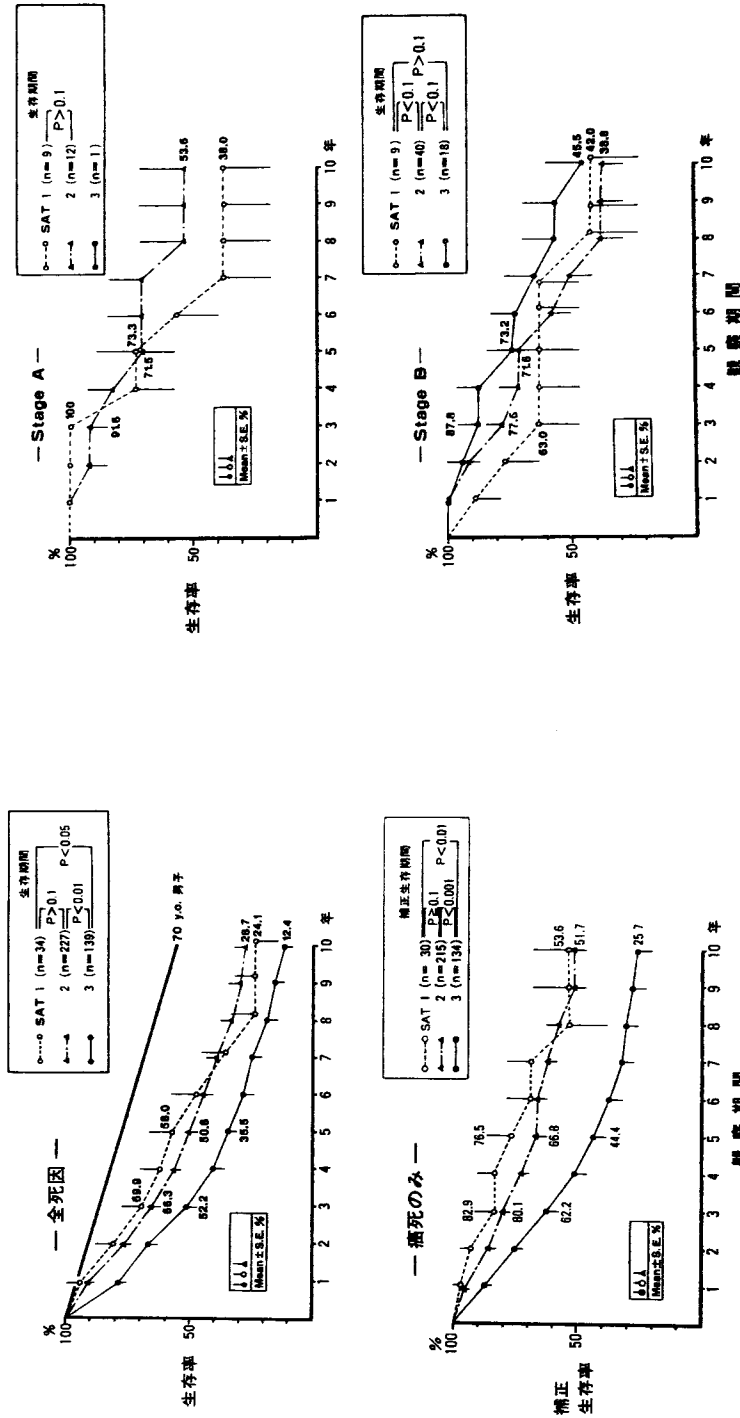


Fig. 1. Structural atypism (SAT) による内分泌療法施行例の予後—全死因と癌死—

Fig. 2. Structural atypism (SAT) による内分泌療法施行例の予後—Stage A および stage B—

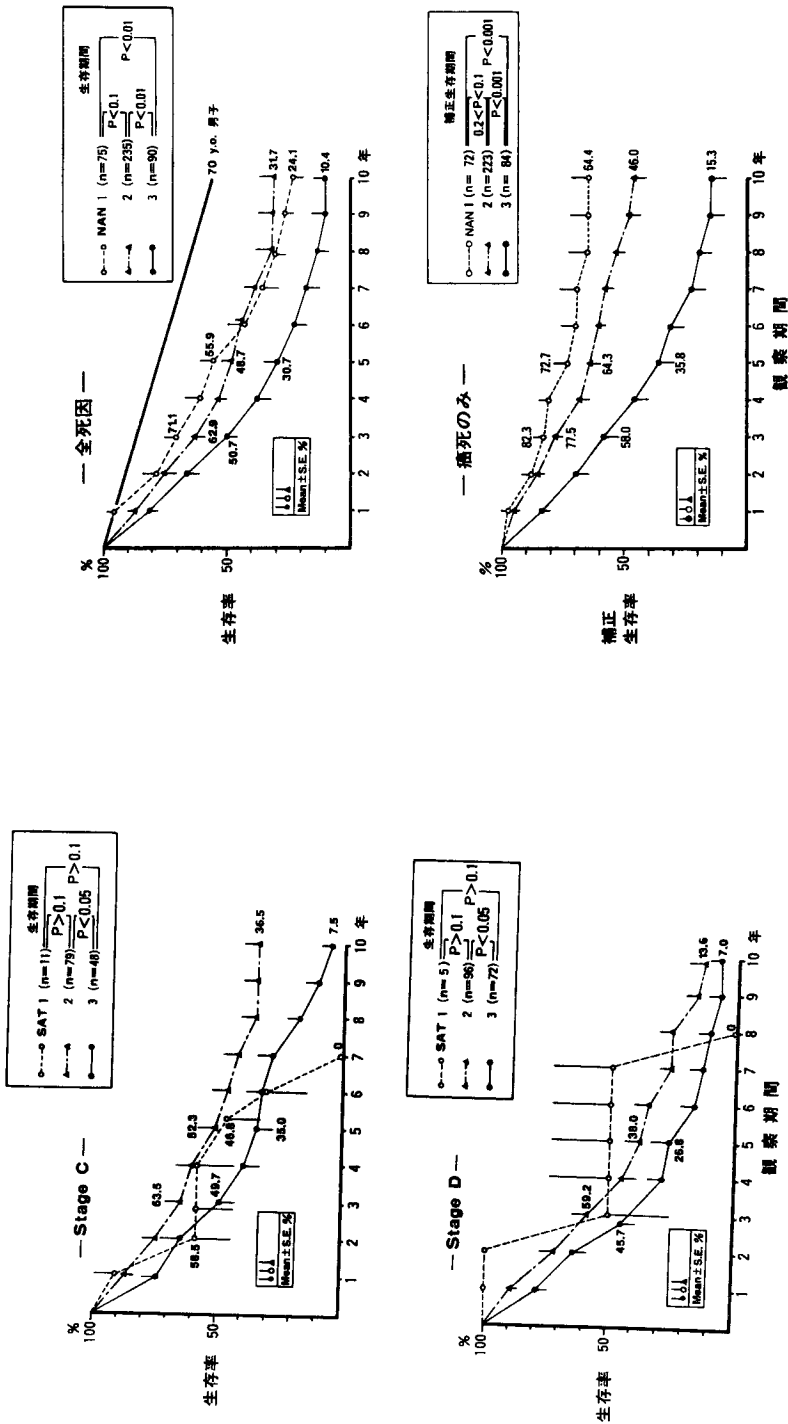


Fig. 4. Nuclear Anaplasia (NAN) による内分泌療法施行例の予後—全死因と癌死—

Fig. 3. Structural atypism (SAT) による内分泌療法施行例の予後 (全死因)—Stage C および stage D—

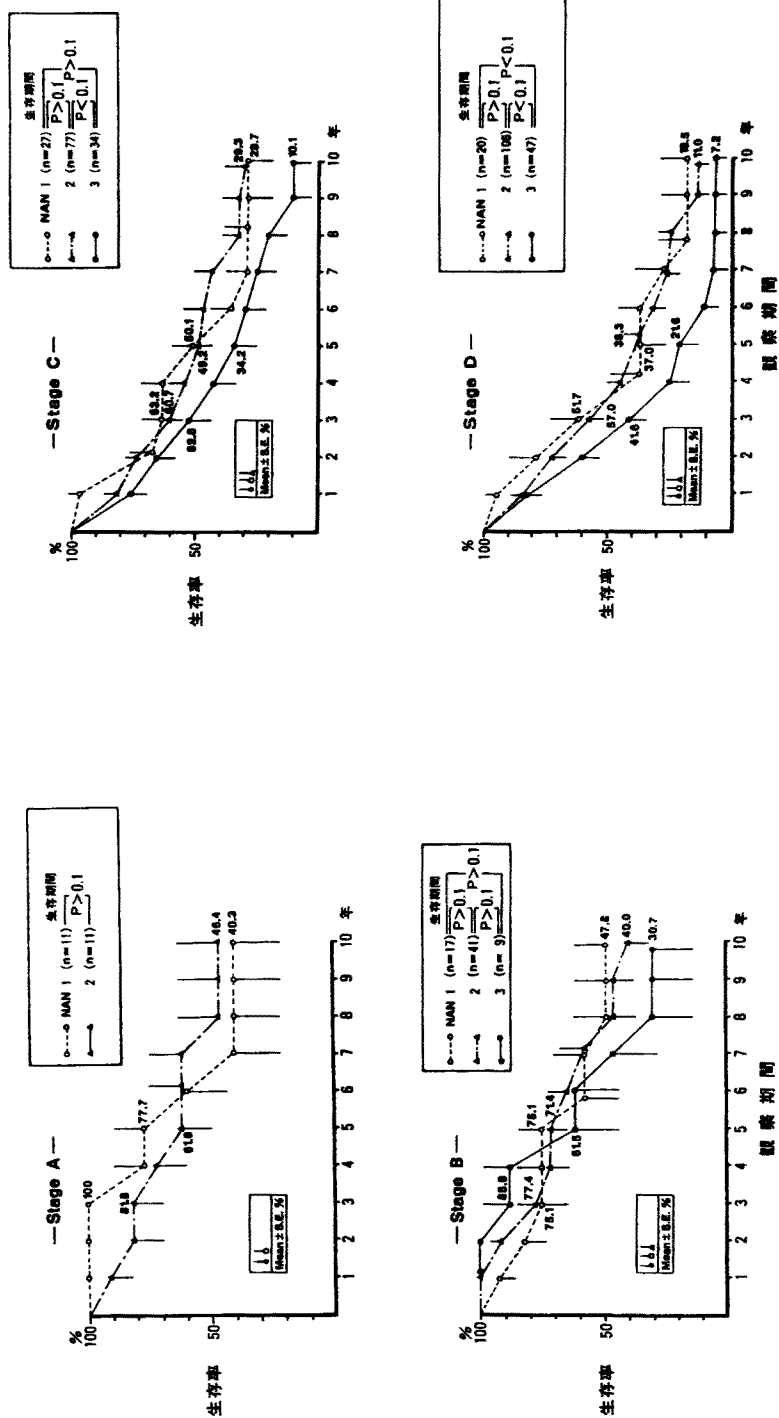


Fig. 5. Nuclear Anaplasia (NAN) による内分泌療法施行例の予後 (全死因)—Stage A および stage B—

Fig. 6. Nuclear Anaplasia (NAN) による内分泌療法施行例の予後 (全死因)—Stage C および stage D—

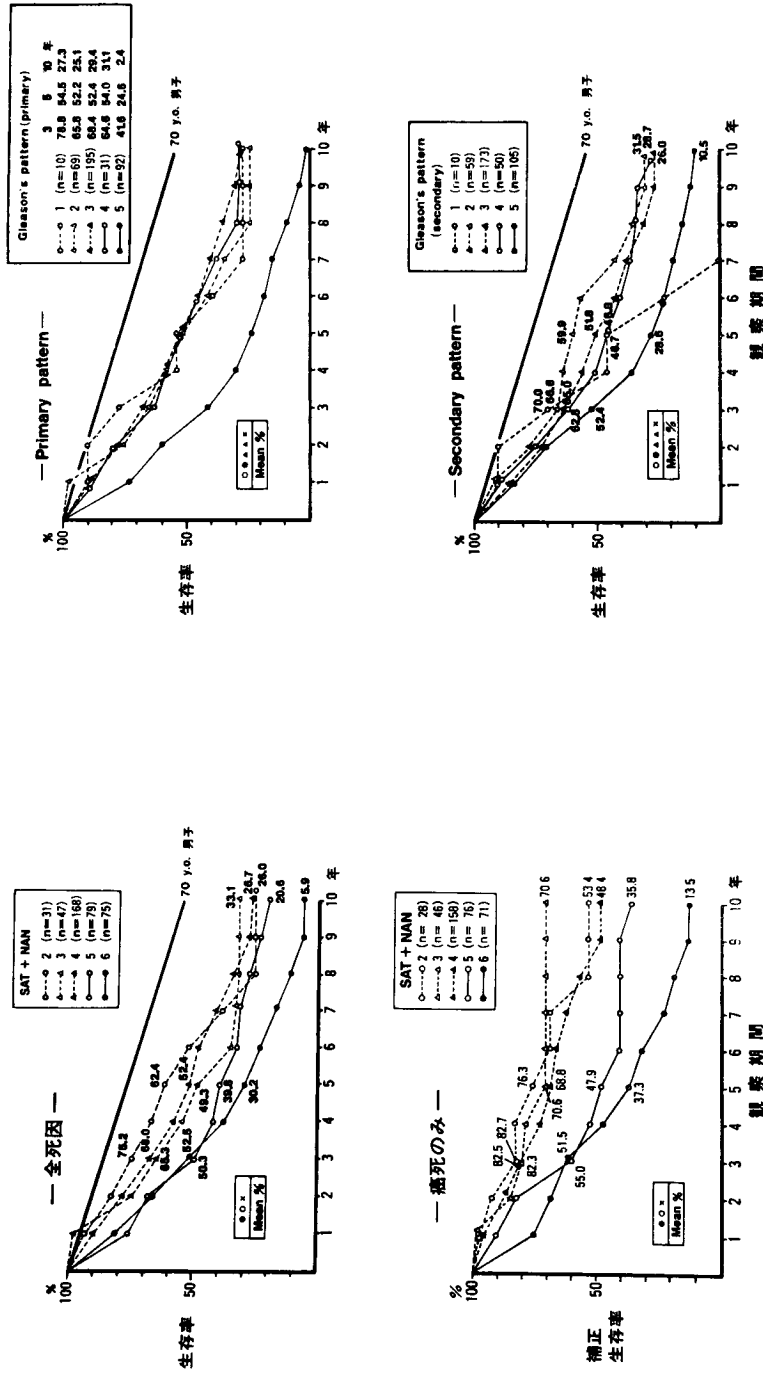


Fig. 8. Gleason's pattern による内分泌療法施行例の予後 (全死因) —Primary pattern と secondary pattern—

Fig. 7. Structural atypism (SAT) および Nuclear Anaplasia (NAN) による内分泌療法施行例の予後 —全死因と癌死—

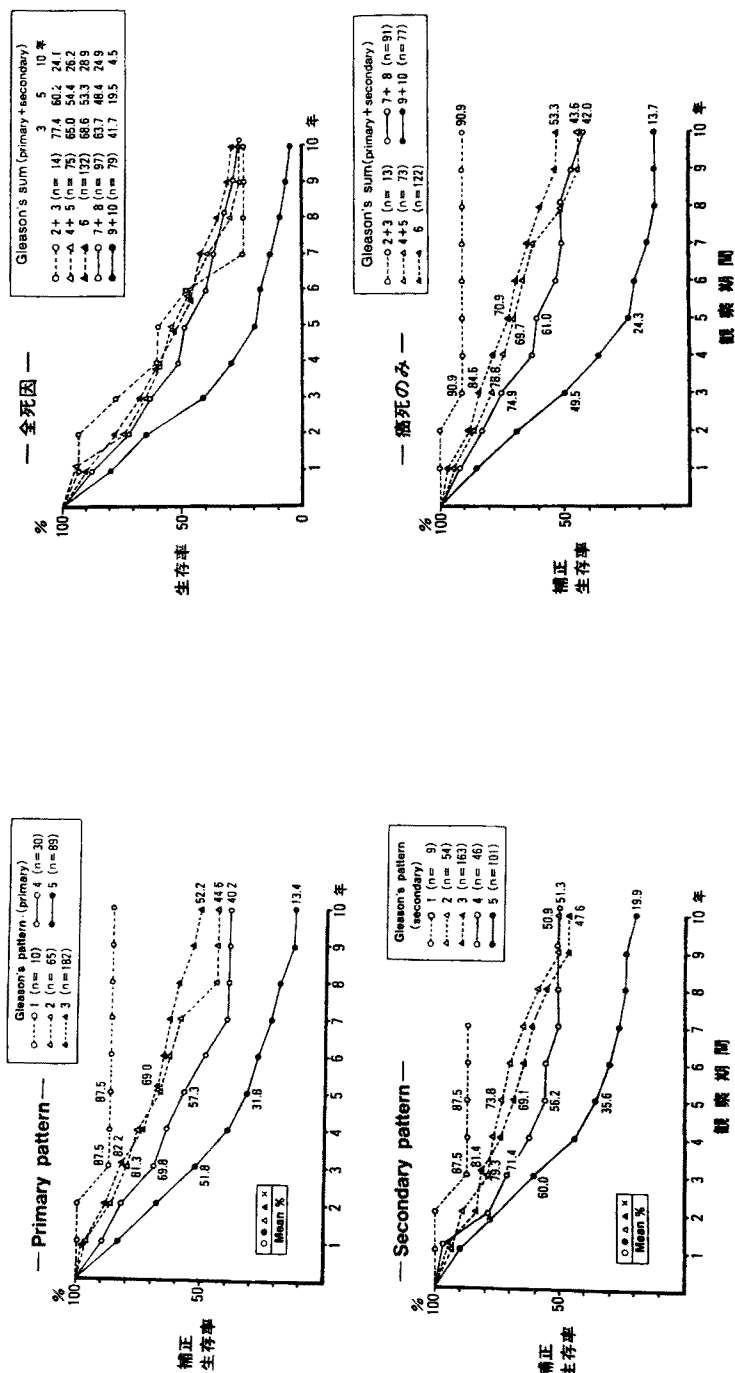


Fig. 10. Gleason's sum (primary + secondary pattern) による内分 泌療法施行例の予後 —全死因と癌死—

Fig. 9 Gleason's pattern による内分 泌療法施行例の予後 (癌死) —Primary pattern と secondary pattern—

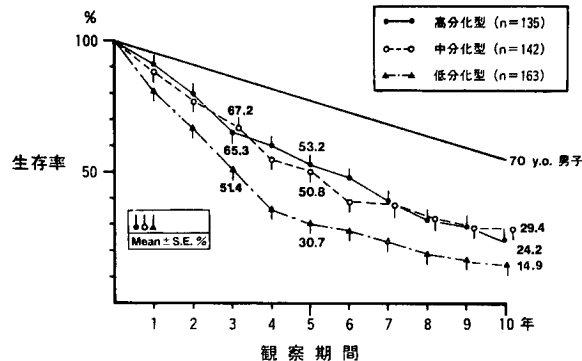


Fig. 11. 分化度による内分泌療法施行例の予後(全死因)

一方, “補正生存率”の検討では grade 2~4 の症例では, 生存率の差が明らかではなかったものの, grade 4, 5, 6 では各々 grade 間の生存率の差が認められ grade 3 の存在は癌死の割合に影響することが示された。

以上の結果から, SAT, NAN を加算し, その生存率を検討することで, SAT と NAN の grade の不一致例における予後をより詳細に予測しえる可能性があると思われた。

(4) Gleason's pattern による予後

Primary pattern および secondary pattern 別の生存率をそれぞれ Fig. 8 に示した。

Primary pattern: primary pattern 1~5 による生存率では pattern 1~4 の生存率が全過程を通じて重なり合い, これらの間の生存率の差は明らかではなかったが, pattern 5 は pattern 1~4 と比較すると明らかに不良な生存率を示した。

Secondary pattern: これにおいても同様の傾向が認められた。しかし, “補正生存率”の検討では通常の生存率での検討とは異なり, primary pattern, secondary pattern のいずれの場合も pattern 1, 2 あるいは 3, 4, 5 との間において生存率の差の傾向が認められた (Fig. 9)

Gleason's sum: この検討においても primary, secondary pattern における生存率, “補正生存率”での傾向と同様の結果が認められ, 通常の生存率の検討では (Fig. 10) Gleason's sum 9+10 とそれ以外の群との間においてのみ生存率の差があったが, “補正生存率”では (Fig. 10), Gleason's sum 2+3, 4+5 あるいは 6, 7+8, 9+10 の間に生存率の差の傾向が示された。これらの結果では, Gleason's pattern でみても pattern による予後の差があることを推測させた。

(5) 分化度による予後

各施設で判定された分化度の病理組織診断をもとにした高, 中等度, 低分化型のそれぞれの生存率を Fig. 11 に示した。高分化型と中等度分化型の生存率は観察期間中ほとんど一致し, 両者間の生存率の差は認められなかった。これは SAT, NAN あるいは SAT+NAN における grade 1 と 2, あるいは SAT+NAN=2 と SAT+NAN=3 あるいは 4 との差よりも両者間の差が少なかった。一方, 低分化型の生存率は前 2 者と比較すると, 明らかに不良であった。

考 察

前立腺癌における病理組織学的分類としては, 主に組織構築の程度を中心として判定する分類^{2,3)}と, これに核の異型度を加味した分類⁴⁻⁶⁾とに大別できる。いずれの場合もこれらの分類における grade と予後とに一定の相関関係があることが代表的報告で示されている。

これらの分類のいずれを採用しても, 判定の際に問題になる点は判定者間の差すなわち判定の再現性にあるとされている。矢谷ら⁷⁾は, 上記の分類と前立腺癌取扱規程の分化度による分類において判定者間の差を検討しているが, 判定に必要な要因が多いほどその差が助長される傾向を指摘している。

今回の検討においては, SAT, NAN, Gleason's pattern と同一人の病理医 (原田) が判定を行ない, この問題点の解消に努めた。内田ら⁸⁾によれば, 例えば Gleason's pattern の再現性には, 他の前立腺癌病理組織学的検討においては primary pattern 81%, secondary pattern, 74%, Gleason's sum, 71% と同一判定者の場合は高いと報告している。

さて, 今回は前立腺癌組織像における SAT (組織構築の異型), NAN (核の異型), SAT+NAN (上

記の異型の総合), Gleason's pattern などを中心に, これらの程度と予後との関係を検討した。

SAT, NAN の grading に関しては Mostofi の判定基準に準じているが, この Mostofi の判定基準を用いた Schroeder ら⁸⁾の検討では各種の病理学的所見のうち, 組織構築あるいは核の異型度は明らかに予後規制因子であることを報告している。

今回得られた結果においても, SAT あるいは NAN の grade 別の生存率では全体の症例において, SAT 3 あるいは NAN 3 が SAT 1 あるいは NAN 1, SAT 2 あるいは NAN 2 よりも明らかに低く, これらの grade が予後に影響していることが示された。また癌死例を対象にした場合も, これらの grade が癌死の割合に大きく影響していることが認められた。さらに, stage 別での検討では stage A, B の low stage では SAT あるいは NAN の grade と予後との関係が明らかな一定の傾向を示してはいなかったが, stage C, D の high stage ではこれが明示されていた。

原田⁹⁾も他の 987 例の前立腺癌における病理組織学的検討結果から, SAT, NAN の grade は前立腺癌による死亡率に明らかに影響し, 特に low stage においてよりは high stage において grade による死亡率の差が顕著であったとしている。

これらの結果は, low stage においては SAT あるいは NAN の grade が大きく予後に影響することは少ないが, high stage においては SAT あるいは NAN の grade が明らかに予後に影響する因子の 1 つであることを示していると考えられた。このことは, さらに stage C の SAT 3 あるいは NAN 3 が stage D のそれぞれ SAT 2 あるいは NAN 2 よりも予後不良であったことから支持されるところであった。

以上のように, SAT あるいは NAN の grade はともに前立腺癌症例の予後の予測のために有用であることが示されたが, これらを総合した grade (SAT + NAN) と予後との関係はどうであろうか。

原田⁹⁾は, SAT + NAN の grade (2~6) が前立腺癌による死亡率と良く相関すること, さらにこれらの症例を死亡率の点から大別すると grade 2~4 の群と 5~6 の群とに分けることが可能で, 両群間の死亡率の差は明らかであったとしている。この結果から SAT と NAN との grade が一致していない症例の予後を予測する上で有用であると結論している。

今回の検討においても, 原田が指摘したように前立腺癌による死亡例を対象とした場合には, SAT + NAN 2~4 の間の生存率の差は乏しかったものの,

2~4, 5, 6 の間の生存率の差は明らかであった。したがって, SAT 2, 3 あるいは NAN 2, 3 の例で両者の grade が一致していない場合には, これらを総合した grading system も予後を予測する上で有用な方法の 1 つであろうと思われる。

次に, Gleason's pattern が前立腺癌の症例における癌死亡率と良く相関することは, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group における Gleason's¹⁰⁾ 自身の報告に示されている通りである。特に, primary pattern あるいは secondary pattern では 1, 2 より 3 以上の場合に, また Gleason's sum では 2~4 より 5, 6 以上の場合に死亡率が指数関数的に増加することが報告されている。最近の内田⁷⁾の検討においても同様の傾向が示されている。

著者らが得た結果においても, 同様の傾向であった。すなわち, 通常の生存率で検討した場合には primary pattern, secondary pattern では 1~4 と 5 との間, また Gleason's sum では 9, 10 とそれ以下との間においてのみ生存率の差が認められたに過ぎなかった。しかし, Gleason の検討と同様に癌死例を対象にした "補正生存率" でみると primary pattern あるいは secondary pattern では 1, 2 あるいは 3, 4, 5 との間で生存率の差が認められ, Gleason's sum では 2 + 3, 4 + 5 あるいは 6, 7 + 8, 9 + 10 との間で生存率の差が示された。これらの結果からは, やはり Gleason's pattern もあきらかに癌死の割合に影響すると考えられた。

各施設で判定された分化度による生存率の検討では, 低分化型は高あるいは中分化型との生存率の明らかな差を示したが, 高分化型と低分化型との差は乏しく SAT 1 と 2 の場合の差よりも少ない傾向があった。この原因の一部は各施設での分化度の判定に多少の差があったことによると考えられた。

さて, 著者らはすでに第 1 報¹¹⁾において前立腺癌内分泌療法施行例における予後因子を多変量解析により検討した。このなかで病理組織学的所見が予後に強く影響する因子であり, 特に Gleason's pattern が予後に影響することを示した。今回の検討では SAT, NAN も明らかに予後に影響していた。このことは, 多変量解析において Gleason's pattern と SAT, NAN の相関が高く, SAT, NAN の予後への影響が相対的に減弱されたためであると考えられた。

結 語

内分泌療法を施行した前立腺癌において, SAT,

NAN, Gleason's pattern などの病理組織学的所見と予後との関係を検討した。

1) SAT, NAN の grade による生存率, 生存期間の検討では SAT 3, NAN 3 が SAT 1, NAN 1 あるいは SAT 2, NAN 2 よりも明らかに低下あるいは短縮していた。この傾向は特に low stage よりも high stage において顕著であった。癌死例を対象にした“非癌死”率, “非癌死”期間の検討においても同様の傾向を認めた。したがって, high stage では SAT, NAN の grade が予後に影響する因子の 1 つであると思われる。

2) SAT + NAN の grade 別の予後の検討では, grade 2~4, 5, 6 との間に差を認め, これらの grade が癌死例の割合に影響すること, したがって, SAT と NAN の grade の不一致例の予後をより詳細に予測する上でこれらを総合した grade は臨床的に有用である可能性が示唆された。

3) Gleason's pattern においても癌死例を対象にした場合には, primary あるいは secondary pattern では 1, 2 あるいは 3, 4, 5 との間に生存率の差が認められた。Gleason's sum においても 2 + 3, 4 + 5 あるいは 6, 7 + 8, 9 + 10 との間に生存率の差がある傾向を認めた。このことから, Gleason's pattern も癌死の割合に関与していることが判明し, これらの pattern が予後の予測上有用な所見と思われる。

なお, 本研究の一部は協栄生命健康事業団および大和ヘルス財団の研究助成によって行われた。

文 献

- 1) 原田昌興: 前立腺癌の生検組織診断, 臨床病理 26: 877-884, 1978
- 2) Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 50: 123-128, 1966
- 3) Braum PN, Ayala AG, Eschenbach AC, Hussey D and Johnson DE: Histological grading study of prostatic adenocarcinoma. Cancer 49: 525-532, 1982
- 4) Utz DC and Farrow GM: Pathological differentiation and prognosis of prostatic carcinoma. JAMA 209: 1791-1805, 1969
- 5) Gaeta JF, Asirwatham JE, Miller G and Murphy GP: Histopathological grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. J Urol 123: 689-693, 1980
- 6) 内田克紀, 根本良介, 石川 悟, 小磯謙吉, 原田昌興: 前立腺癌の臨床病理学的研究, Gleason 分類による本邦例と米国例との組織学的比較, 日泌尿会誌 78: 12-17, 1987
- 7) Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ and Mostofi FK: Grading of prostatic cancer. (I) Analysis of the prognostic significance of single characteristics. Prostate 6: 81-100, 1985
- 8) 原田昌興: 前立腺癌の組織学的悪性度, 予後因子に関する研究(続報), 厚生省前立腺癌研究報告, 第2報, pp. 79-86, 1978
- 9) Gleason DF and Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Urologic Pathology: Prostate. Edited by Tannenbaum M, Lee & Febeiger, 1977 pp. 171-197
- 10) 熊本悦明, 塚本泰司, 梅原次男, 原田昌興, 島崎淳, 布施秀樹, 大島博幸, 正竹内弘幸, 吉田 修, 岡田謙一郎, 斉藤 泰, 金武 洋, 田宮高宏: 前立腺癌内分泌療法の前立腺癌の臨床的検討—第1報, 前立腺癌内分泌療法における予後因子の多変量解析による検討, 泌尿紀要, 投稿中.

(Received on May 26, 1989)
(Accepted on October 25, 1989)